

Über
Derivate des Thiazolo [5,4-d]pyrimidins

Verkürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HOLGER PAUL VON HAHN
aus Deutschland

BASEL
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548827_0158

Über
Derivate des Thiazolo[5,4-d]pyrimidins

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HOLGER PAUL VON HAHN

aus Deutschland

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1956

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 26. Juni 1956.

Prof. E. Wenk
Dekan.

Herrn *Holger Paul von Hahn* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 26. Juni 1956 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 26. Juni 1956 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Über Derivate des Thiazolo[5,4-d]pyrimidins“

kann eingesehen oder entliehen werden:

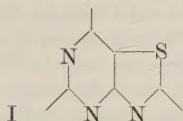
1. in der Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek, Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Separatabdruck aus *Helvetica chimica Acta*,
Volumen XXXVIII, Fasciculus quintus, 1955;
Volumen XXXIX, Fasciculus secundus und quartus, 1956.

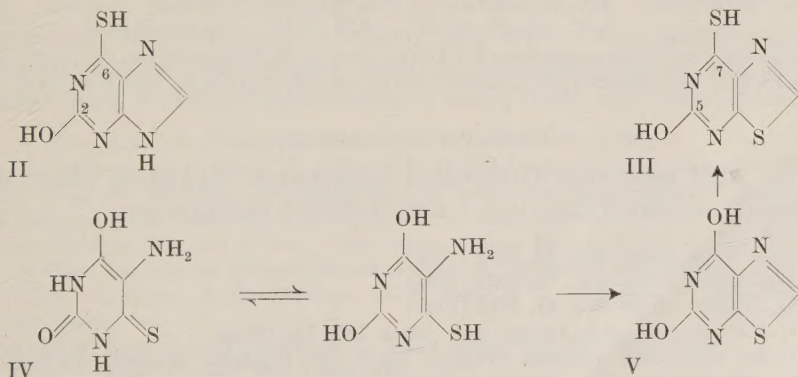
Über ein Thiazolisosteres des 6-Thioxanthins

Verbindungen, die einen dem Purin-Ring analogen Ring (I)



enthalten, wurden kürzlich von Forschern der *Wellcome-Foundation*¹⁾ beschrieben. Diese Veröffentlichung veranlasst uns, über Versuche zur Darstellung eines Mercaptoderivats eines isomeren Ringsystems zu berichten.

Die mit dem von *A.G. Beaman*²⁾ beschriebenen 6-Thioxanthin (II) isostere Verbindung, der vermutlich die Struktur eines 5-Oxy-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins (III) zukommt, lässt sich, wie wir fanden, ausgehend von Thiouramil (IV) über das von *S.J. Childress*



¹⁾ Brit. P. 713652, Chem. Zbl. 1955, 4647.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 5633 (1954).

& R. L. McKee¹) erstmalig beschriebene 5,7-Dioxy-thiazolo[5,4-d]-pyrimidin (V) durch Einwirkung von Phosphorpentasulfid in Pyridin gewinnen.

Dass bei dieser Reaktion die 7-ständige OH-Gruppe durch -SH ersetzt wird, lässt sich ableiten aus den analogen Ergebnissen von A. G. Beaman²) bei den entsprechenden Purinderivaten. Bei diesen war es möglich, die Stellung der Mercaptogruppe auf Grund der UV.-Spektren sowie auf Grund des Vergleichs mit dem durch direkte Synthese erhaltenen Isomeren sicherzustellen.

Weiterhin haben G. B. Elion & G. H. Hitchings³) den Ersatz von O durch S bei substituierten Uracilen untersucht und festgestellt, dass hierbei die 4-Stellung des Pyrimidinkernes vor der 2-Stellung reagiert.

5,7-Dioxy-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (V) wurde nach S. J. Childress & R. L. McKee¹) aus Thiouramil (IV)⁴) gewonnen.

5-Oxy-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III). 5 g 5,7-Dioxy-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (V) werden mit 15 g feinpulverisiertem Phosphorpentasulfid in 150 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss erhitzt. Die anfänglich gelbe Lösung wird dabei violett. Nach 3 1/2-stündigem Kochen⁵) wird die heisse Lösung in etwa 1 l kaltes Wasser gegossen. Es fällt allmählich ein violettes, amorphes Produkt aus, das grösstenteils aus Schwefel besteht. Man filtriert nach Stehen über Nacht ab. Das violette Filtrat wird mit 2-n. Schwefelsäure bis zur stark sauren Reaktion (pH < 1) versetzt. Die Farbe schlägt nach braun um, und im Verlauf von zwei bis drei Tagen fällt ein brauner Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und in möglichst wenig NaOH gelöst. Die entstehende tiefviolette Lösung wird mit Wasser auf etwa 300 cm³ verdünnt, mit Tierkohle aufgeköcht, heiss filtriert und das Filtrat heiss mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Es fällt ein hellbraunes Produkt aus, das abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Es ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, dagegen gut löslich in NaOH mit tiefvioletter Farbe. (Das Ausgangsmaterial V löst sich in NaOH mit hellgelber Farbe.)

Das Produkt, bei dem es sich nach der Analyse um das gesuchte 5-Oxy-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III) handelt, konnte bisher noch nicht umkristallisiert werden. Es zersetzt sich allmählich über 285°. (Die aus der Mutterlauge im Verlauf einer Woche erhaltene weitere Abscheidung besteht zum grössten Teil aus Ausgangsmaterial: gelbe NaOH-Lösung.)

$C_5H_3ON_3S_2$	Ber. C 32,42	H 1,63	S 34,61%
	Gef. „ 31,95; 32,58	„ 2,33; 2,53	„ 34,48; 34,52%

Zum Vergleich seien angegeben: 5,7-Dioxy-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (V): $C_5H_3O_2N_3S$ Ber. S 18,95%; 5,7-Dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin: $C_5H_3N_3S_3$ Ber. S 47,79%.

Zusammenfassung.

Es wird eine von Thiouramil ausgehende Synthese eines Mercaptoderivats des Thiazolo[5,4-d]pyrimidins beschrieben.

¹) J. Amer. chem. Soc. **73**, 3862 (1951).

²) J. Amer. chem. Soc. **76**, 5633 (1954).

³) J. Amer. chem. Soc. **69**, 2138 (1947).

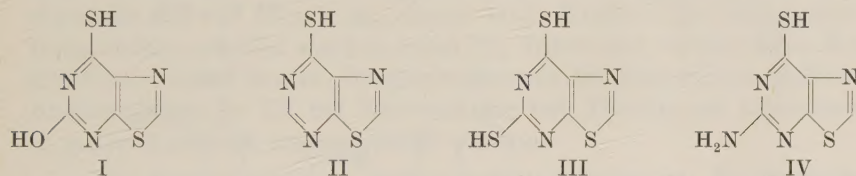
⁴) E. Fischer & L. Ach, Liebigs Ann. Chem. **288**, 157 (1895).

⁵) Bei wesentlich längerem Erhitzen lassen sich Produkte isolieren, die nach der Analyse mehr als eine SH-Gruppe enthalten.

Über einige Thiazolo[5,4-d]pyrimidine I

In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ wurden die Synthese und die Eigenschaften des mit 6-Thioxanthin isosteren 5-Hydroxy-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins (I), das ausgehend von 4-Thiouramil gewonnen wurde, beschrieben. Im folgenden berichten wir über einige weitere Derivate dieses Ringsystems, von denen auf Grund ihrer Struktur erwartet werden konnte, dass sie als Antimetaboliten zu natürlich vorkommenden Purinderivaten wirksam sind.

Es wurde zuerst das 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II) synthetisiert, das mit dem cytostatisch wirksamen 6-Mercaptopurin²⁾ isoster ist. In entsprechenden Arbeitsgängen gewannen wir weiterhin das 5,7-Dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III) und das 5-Amino-7-mercapto-Derivat IV³⁾.



In 2-Stellung substituierte Thiazolo[5,4-d]pyrimidine wurden von einigen Autoren ausgehend von 5-Aminopyrimidinen gewonnen, die in 4-Stellung mit einer Hydroxy- oder Amino-Gruppe⁴⁾ oder mit Chlor⁵⁾ substituiert sind. Gleichzeitig mit dem Ringschluss muss in diesen Fällen an Stelle des 4-ständigen Substituenten Schwefel eingeführt werden. Zur Darstellung der gewünschten, in 2-Stellung unsubstituierten Verbindungen erwiesen sich diese Ausgangsmaterialien nicht als geeignet. Wir gingen daher in Anlehnung an die von Fischer & Ach⁶⁾ und Weidel & Niemilowicz⁷⁾ angegebene und von Childress &

¹⁾ H. v. Hahn, B. Pries & H. Erlenmeyer, *Helv.* **38**, 1190 (1955).

²⁾ Synthese: G. B. Elion, E. Burgi & G. H. Hitchings, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 411 (1952). Über die Wirkung als Antagonist zu natürlichen Purinderivaten siehe z. B.: H. E. Skipper, J. R. Thomson, G. B. Elion & G. H. Hitchings, *Cancer Res.* **14**, 294 (1954), und verschiedene Arbeiten in *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **2**, 10, 13, 21, 23, 51 (1955).

³⁾ Über das isostere Thioguanin als Antagonist zu natürlichen Purinen siehe z. B.: G. B. Elion, S. Singer, G. H. Hitchings, M. E. Balis & G. B. Brown, *J. biol. Chemistry* **202**, 647 (1953).

⁴⁾ E. A. Falco & G. H. Hitchings, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3203 (1950).

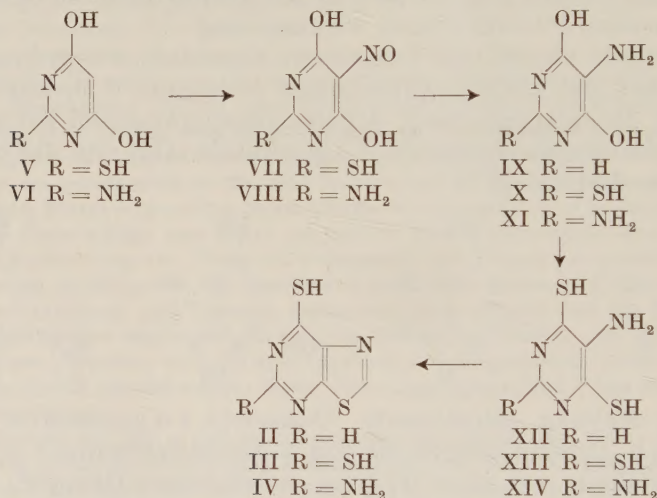
⁵⁾ F. L. Rose, *J. chem. Soc.* **1952**, 3448.

⁶⁾ E. Fischer & L. Ach, *Liebigs Ann. Chem.* **288**, 157 (1895).

⁷⁾ H. Weidel & L. Niemilowicz, *Mh. Chem.* **16**, 721 (1895).

McKee⁸⁾ angewendete Arbeitsweise von 4-Mercapto-5-aminopyrimidin aus, die sowohl das N- als auch das S-Atom des Thiazolanteils bereits in der richtigen Stellung enthalten, und führten den Thiazol-Ringschluss mit Ameisensäure⁸⁾ durch.

Als Pyrimidinkomponenten wurden von den genannten Autoren⁶⁻⁸⁾ lediglich das 4-Thiouramil, in einem Fall⁵⁾ das 2,5-Diamino-4-mercapto-6-methyl-pyrimidin verwendet. Für die Synthesen der Verbindungen II–IV nach der genannten Methode wurden die bisher unbekannten 4,6-Dimercapto-5-amino-pyrimidine XII–XIV benötigt, die, wie wir fanden, durch Umsatz der 4,6-Dihydroxy-5-amino-pyrimidine IX–XI mit P_2S_5 in guter Ausbeute erhalten werden können. Ringschluss mit Ameisensäure führte zu den gewünschten 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidinen (II–IV).



Die als Ausgangsmaterialien für die Synthese der Mercaptoverbindungen XII–XIV benötigten 4,6-Dihydroxy-5-amino-pyrimidine IX–XI wurden ausgehend von 2-Thiobarbitursäure (V) und Barbitursäure-2-imid (VI) gewonnen. Nitrosierung dieser beiden Verbindungen führte zur 2-Thioviolursäure (VII)⁹⁾ bzw. zum 5-Nitrosobarbitursäure-2-imid (VIII). Reduktion der Nitroso-Verbindungen VII und VIII mit Na-Dithionit ergab das 2-Thiouramil (X)¹⁰⁾ bzw. das 2,5-Diamino-4,6-dihydroxy-pyrimidin (XI)¹¹⁾. Bei der Reduktion der 2-Thioviolur-

⁸⁾ S. J. Childress & R. L. McKee, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3862 (1951). Vgl. auch ⁵⁾.

⁹⁾ T. B. Johnson & B. H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. **36**, 345 (1914); R. Robinson & M. L. Tomlinson, J. chem. Soc. **1935**, 467; R. Lal & S. Dutt, Proc. Natl. Inst. Science India **3**, 377 (1937).

¹⁰⁾ 2-Thiouramil wurde bisher noch nicht in reinem Zustand gewonnen, vgl.: T. B. Johnson & N. A. Sheppard, J. Amer. chem. Soc. **35**, 994 (1913); T. B. Johnson & B. H. Nicolet⁹⁾; R. Robinson & M. L. Tomlinson⁹⁾.

¹¹⁾ W. Traube, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, 2553 (1893); G. H. Hitchings & G. B. Elion, J. Amer. chem. Soc. **71**, 473 (1949).

säure (VII) mit *Raney*-Nickel wurde unter gleichzeitiger Entfernung der 2-ständigen Mercaptogruppe die noch nicht beschriebene Verbindung IX erhalten.

Der anschliessende Ersatz von Hydroxygruppen durch Mercaptogruppen am Pyrimidinring ist bereits mehrfach beschrieben worden¹²⁾. Wir fanden, dass eine einheitlichere Reaktion unter milderen Bedingungen erzielt wird, wenn die Reaktion der Hydroxypyrimidine IX – XI mit P_2S_5 in Pyridin an Stelle von Tetralin oder Xylol durchgeführt wird¹³⁾. Sowohl die Pyrimidinkomponenten wie auch das P_2S_5 sind in Pyridin löslich, und es wurden Ausbeuten von ca. 70% erzielt.

Bei der letzten Stufe zur Darstellung der Thiazolo[5,4-d]-pyrimidinderivate II – IV, dem Thiazolringschluss, mussten die Bedingungen jeweils verschieden gewählt werden. Das 4,6-Dimercapto-5-amino-pyrimidin (XII) und das 2,5-Diamino-4,6-dimercapto-pyrimidin (XIV) lösen sich gut in 98-proz. Ameisensäure. Der Ringschluss kann, wie wir fanden, durch direktes Erhitzen der Pyrimidine in einem Überschuss von Ameisensäure durchgeführt werden. Das 2,4,6-Trithiouramil (XIII) löste sich dagegen auch in der Hitze nicht in Ameisensäure. Während nun beim 4-Thiouramil, das in Ameisensäure ebenfalls schwer löslich ist, durch 4std. Kochen der Suspension der Ringschluss erreicht werden kann¹⁾), führt hier selbst 24std. Kochen nicht zu einem Umsatz. Hingegen konnte die Ringschlussreaktion mit Ameisensäure zu III bei Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel in guter Ausbeute durchgeführt werden.

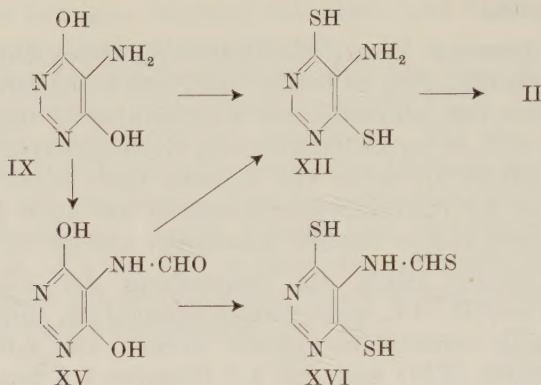
Wie bereits erwähnt, hatten wir auch versucht, die Methode von *Falco & Hitchings*⁴⁾ auf die Darstellung 2-unsubstituierter Thiazolo[5,4-d]pyrimidine zu übertragen. Wir hofften, ausgehend von 4,6-Dihydroxy-5-amino-pyrimidin (IX) über dessen N-Formylderivat XV durch Ringschluss und gleichzeitigen Ersatz von O durch S mit Hilfe von P_2S_5 zur Verbindung II zu gelangen.

Nun liess sich zwar das 4,6-Dihydroxy-5-formamido-pyrimidin (XV) aus der Aminoverbindung IX leicht herstellen, doch war es nicht möglich, mit P_2S_5 den Ringschluss zu II zu erzielen. Bei Durchführung der Reaktion in Tetralin erhielten wir als Hauptprodukt überraschenderweise das 4,6-Dimercapto-5-amino-pyrimidin (XII), das sich alsdann durch Kochen mit Ameisensäure ohne Schwierigkeit in das 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II) überführen liess. Führten

¹²⁾ *H. C. Carrington*, J. chem. Soc. **1944**, 124; *G. B. Elion & G. H. Hitchings*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2138 (1947); *D. J. Brown*, J. Soc. chem. Ind. **69**, 353 (1950); *E. A. Falco, P. B. Russell & G. H. Hitchings*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3753 (1951); *H. L. Yale*, *ibid.* **75**, 675 (1953).

¹³⁾ Über Reaktionen mit P_2S_5 in Pyridin siehe z. B.: *E. C. Taylor, jr., J. A. Carbon & D. R. Hoff*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1904 (1953); *E. Klingsberg & D. Papa*, *ibid.* **73**, 4988 (1951).

wir hingegen die Reaktion in Pyridin durch, so erhielten wir das 4,6-Dimercapto-5-thioformamido-pyrimidin (XVI)¹⁴.



Experimenteller Teil.

2-Thioviolursäure (VII). Die Lösung von 50 g 2-Thiobarbitursäure (V) (0,35 Mol) in 104 cm³ 2-n. NaOH (0,36 Mol) wird mit Wasser auf etwa 400 cm³ verdünnt. Man gibt 27 g NaNO₂ zu, kühlt auf 5° und lässt unter gutem Rühren 300 cm³ 2-n. Schwefelsäure einlaufen. Die Lösung wird zunächst tiefviolett, dann beginnt sich ein roter kristalliner Niederschlag abzuscheiden, der bei weiterer Schwefelsäurezugabe heller wird. Man lässt absitzen, filtriert und wäscht mit Wasser. Zur weiteren Reinigung löst man den fleischfarbenen Niederschlag in wenig NaOH, verdünnt auf etwa 500 cm³, erwärmt auf 60–70° und fällt mit 2-n. Schwefelsäure, wobei sich intensivgelbe Kristalle abscheiden. Ausbeute 52 g (87%) gereinigte Substanz, Smp. ca. 210° (Zers.).

4,6-Dihydroxy-5-amino-pyrimidin (IX). Die Lösung von 20 g 2-Thioviolursäure (VII) in 60 cm³ 2-n. NaOH wird mit Wasser auf 1 l verdünnt. Man gibt 80 g frisch bereitetes Raney-Nickel (aus 160 g Legierung) zu und erhitzt 1 Std. unter Rückfluss. Die Lösung wird nach ca. 10 Min. hellgrün, dann allmählich fast farblos. Man filtriert die heisse Lösung rasch vom Raney-Nickel ab und wäscht mit heissem Wasser nach. Das heisse, leicht violett getönte Filtrat wird mit 2-n. Schwefelsäure auf pH 5 eingestellt. Es scheiden sich sofort Schwaden eines feinen, farblosen Niederschlages, nach 12stündigem Stehen noch blassgrüne Kristalle ab. Diese werden durch Dekantieren von der Lösung getrennt und mit Wasser gewaschen. Der feine farblose Niederschlag wird abfiltriert, und die klare Mutterlauge auf ca. 1/3 eingeeengt. Beim Abkühlen scheidet sich eine weitere Menge blassgrüner Kristalle ab. Man erhält so 7,2 g (50%) des kristallinen blassgrünen Pyrimidins IX.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser (1:100) umkristallisiert: blassgelbe Stäbchen, die bei 205° sublimieren und sich ab 208° langsam zersetzen. Es liegt das freie Pyrimidin, nicht das Sulfat vor (Bariumprobe war negativ, die Elementaranalyse zeigte keinen Schwefel an).

$C_4H_5O_2N_3$	Ber. C 37,80	H 3,97	N 33,09%
	Gef. „ 37,24	„ 4,11	„ 32,44%

2-Thiouramil (X). Die Lösung von 25 g 2-Thioviolursäure (VII) in verdünnter NaOH wurde mit Wasser auf ca. 500 cm³ verdünnt. Die klare, intensiv violette Lösung wird auf dem Wasserbad erwärmt und portionenweise unter gutem Rühren mit Na-Dithionit versetzt. Es tritt allmählich ein hellgrüner Niederschlag auf, der durch Zugabe von weiterer NaOH wieder gelöst wird. Die nun hellorange gefärbte Lösung ändert die Farbe

¹⁴) *Falco & Hitchings*⁴⁾ postulieren als Zwischenstufe der Ringschlussreaktion aus 5-Acylamino-pyrimidinen ein 4,6-Dimercapto-5-thioacylamido-pyrimidin.

auch bei weiterer Zugabe des Reduktionsmittels nicht mehr. Es wird noch kurze Zeit weiter erwärmt, heiss von wenig Trübung abfiltriert, und das klare Filtrat mit Schwefelsäure stark angesäuert, wobei ein blassgelbes, feinkristallines Produkt ausfällt. Es wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser gut gewaschen und getrocknet. Man erhält 12 g (52%) des blassgelben Produktes, das bei ca. 265° sublimiert und sich bis 300° nicht zersetzt. Die Substanz ist sehr schwer löslich in Wasser und allen üblichen Lösungsmitteln, unlöslich in Säuren, sehr gut löslich in verdünnter NaOH. Beim Erwärmen mit Wasser gibt sie die für Uramile charakteristische rote Färbung (Murexidreaktion).

Zur Analyse wurde die Substanz in NaOH gelöst, mit Wasser stark verdünnt, mit Tierkohle behandelt, und aus dem heissen Filtrat mit Schwefelsäure wieder ausgefällt. Nach zweimaliger Reinigung lag das Produkt in feinen orangefelben Nadeln vor.

$C_4H_5O_2N_3S$	Ber. C 30,18	H 3,17	S 20,14%
	Gef. „ 30,30	„ 3,29	„ 20,20%

4,6-Dimercapto-5-amino-pyrimidin (XII). 5 g IX werden mit 15 g feinverriebenem P_2S_5 in 250 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann giesst man die heisse Lösung in etwa 1 l kaltes Wasser. Nach mehrstündigem Stehen wird vom entstandenen feinen, grauen Niederschlag filtriert, das Filtrat mit Schwefelsäure stark sauer gemacht und von der geringen flockigen Abscheidung filtriert. Das nun klare braune Filtrat wird im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Bei 0° scheiden sich im Verlauf von 24 Std. 4,7 g (75%) feine, intensiv gelbe Nadeln ab.

Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Man erhält lange orangefelbe Nadeln, die sich oberhalb 180° zersetzen und an der Luft langsam rot werden.

$C_4H_5N_3S_2$	Ber. C 30,17	H 3,12	S 40,28%
	Gef. „ 30,43	„ 3,25	„ 40,02%

2,4,6-Trithiouramil (XIII). 10 g 2-Thiouramil (X) und 30 g P_2S_5 wurden in 250 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Sodann wurde das heisse Gemisch in ca. 1 l kaltes Wasser gegossen und über Nacht stehengelassen. Vom entstandenen graugelben Niederschlag wird filtriert und das klare braune Filtrat mit Schwefelsäure stark angesäuert, wobei es unter Ausscheidung eines ziegelroten Niederschlags hellgelb wird. Der in Wasser und anderen Lösungsmitteln unlösliche Niederschlag wurde zweimal in NaOH gelöst, mit Tierkohle in der Hitze behandelt und mit Schwefelsäure wieder gefällt. Man erhielt so 8 g (66%) intensiv gelbe, feine Kristalle. Sie blieben bis 300° unzersetzt. Beim Erwärmen in Wasser und Ammoniak trat keine Murexidreaktion ein.

$C_4H_5N_3S_3$	Ber. C 25,11	H 2,63	S 50,29%
	Gef. „ 25,22	„ 2,55	„ 50,09%

2,5-Diamino-4,6-dimercapto-pyrimidin (XIV). 10 g (XI)¹¹ werden mit 30 g P_2S_5 fein verrieben und in 200 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Sodann wird das Gemisch heiss in 1 l kaltes Wasser gegossen und einige Std. stehengelassen. Es setzt sich ein grauer, schmieriger Niederschlag ab, die darüberstehende Lösung wird braun. Man filtriert ab und säuert das Filtrat mit Schwefelsäure stark an, filtriert von wenig braunem, amorphem Niederschlag und engt das braune, klare Filtrat im Vakuum auf ca. 1/3 ein. Nach längerem Stehen bei 0° kristallisiert das Sulfat der Verbindung XIV in feinen gelben Nadeln aus. Man filtriert und wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther. Ausbeute 12 g (73%).

Zur Analyse wurde aus 2-n. Schwefelsäure umkristallisiert. Man erhält grosse, kurze Nadeln von orangegelber Farbe, die sich oberhalb 200° allmählich zersetzen.

$C_4H_6N_4S_2, \frac{1}{2}H_2SO_4, \frac{1}{2}H_2O^{15}$	Ber. C 20,68	H 3,47	S 34,51%
	Gef. „ 20,39	„ 3,64	„ 32,97%

4,6-Dihydroxy-5-formamido-pyrimidin (XV). 1 g Dihydroxyaminopyrimidin IX wird in 20 cm³ 98-proz. Ameisensäure 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung

¹⁵) Vgl. W. Traube, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 1376 (1900).

wird rasch klar. Nach beendeter Reaktion wird die überschüssige Ameisensäure im Vakuum abgedampft. Man erhält so 1,25 g (98%) kristallines, blassgelbes Material. Aus Wasser farblose, feine, verfilzte Nadeln, die sich oberhalb 240° langsam zersetzen. Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert.



Reaktion von Dihydroxyformamidopyrimidin XV mit P_2S_5 . a) *In Tetralin*. 5 g XV wurden mit 25 g P_2S_5 verrieben und das Gemisch in einem Kolben in 80 cm³ Tetralin unter Feuchtigkeitsschluss 6 Std. unter starkem Rühren auf 180–190° erhitzt. Nach Abkühlung wurde filtriert und der Rückstand mit Äther gut ausgewaschen. In einem Becherglas wurde er dann mit warmem 1-n. NH_3 behandelt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde das Unlösliche durch Filtration isoliert. Zur Reinigung wurde es in heisser 2-n. NaOH gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt und das tiefrote Filtrat mit Schwefelsäure stark angesäuert. Es wurde vom braunen Niederschlag filtriert und das orangegelbe Filtrat im Vakuum stark eingengt. Beim Abkühlen kristallisierten feine braune Nadeln.

Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert: orangebraune Nadeln, die sich oberhalb 200° langsam zersetzen. Die Analyse bestätigte die Vermutung, dass es sich um das 4,6-Dimercapto-5-amino-pyrimidin (XII) handelt.



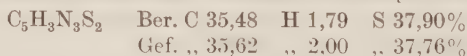
Es erwies sich als identisch mit dem oben beschriebenen, direkt aus IX mit P_2S_5 erhaltenen Produkt. Auch das daraus mit Ameisensäure (Vorschrift siehe unten) erhaltene 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II) war identisch mit dem auf direktem Wege erhaltenen Präparat.



b) *In Pyridin*. 2 g XV wurden mit 6 g P_2S_5 in 60 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Sodann wurde die heisse Lösung in ca. 200 cm³ kaltes Wasser gegossen. Es setzte sich rasch ein grauer Niederschlag ab, die Lösung wurde dunkelbraun. Der Niederschlag wurde abgetrennt und das klare Filtrat mit Schwefelsäure stark angesäuert. Der erhaltene hellbraune Niederschlag wurde abgetrennt und das Filtrat stark eingengt. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° fiel ein feines, hellgelbes Pulver aus, nach Umfällen aus Ammoniaklösung und Umkristallisieren aus Wasser erhielt man feine gelbe Nadeln, die sich oberhalb 250° zersetzen. Die Analyse bestätigte, dass das 4,6-Dimercapto-5-thioformamidopyrimidin (XVI) vorlag.



7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II). 4 g Dimercaptoamino-pyrimidin XII wurden in 150 cm³ 98-proz. Ameisensäure 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde nach 10 Min. klar, nach etwa ½ Std. begannen sich blassbraune Kristalle abzuscheiden. Zur Reinigung wurden sie in wenig verdünntem Ammoniak gelöst, mit Tierkohle behandelt, und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert. Man erhält so 4 g (94%) blassbeige, feine, in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliche Kristalle, die sich oberhalb 230° zersetzen. Zur Analyse wurde zweimal umgefällt.



5,7-Dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III). Die Lösung von 5 g Tri-thiouramil (XIII) in 100 cm³ über KOH getrocknetem Pyridin wurde mit 100 cm³ 98-proz. Ameisensäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die tiefrote Lösung blieb hierbei klar. Sodann wurde mit ca. 200 cm³ Wasser verdünnt und mit Schwefelsäure stark sauer gemacht. Der sofort auftretende flockige Niederschlag wurde filtriert, gewaschen und getrocknet. Die hellgelbe Mutterlauge wurde bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum eingengt. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurden die Kristalle abfiltriert und mit der ersten Fraktion vereinigt. Ausbeute 3,7 g (71%).

Zur Analyse wurde in Ammoniaklösung mit Tierkohle behandelt und das heisse hellgelbe Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert. Man erhält so III in feinen, hellgelben Nadeln, die sich oberhalb 280° langsam verfärben.

$C_6H_3N_3S_3$	Ber. C 29,83	H 1,50	S 47,79%
	Gef. „ 30,03	„ 1,71	„ 47,78%

5-Amino-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (IV). 5 g Sulfat der Verbindung XIV wurden in 200 cm³ 98-proz. Ameisensäure 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Substanz löste sich sehr leicht mit gelber Farbe. Nach ca. 3 Std. begannen sich wenig blassgelbe Kristalle abzuscheiden. Es wurde auf 0° gekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wurde im Vakuum stark eingeengt und wiederum auf 0° gekühlt. Das ausgefallene Material wurde filtriert und mit der ersten Fraktion vereinigt. Man erhielt feine, blassgelbe Stäbchen, die sich bei 300° noch nicht zersetzten. Ausbeute 3 g (76%). Zur Analyse wurde aus verdünnter NaOH in der Hitze umgefällt.

$C_5H_4N_4S_2$	Ber. C 32,59	H 2,19	S 34,81%
	Gef. „ 33,33	„ 2,31	„ 35,26%

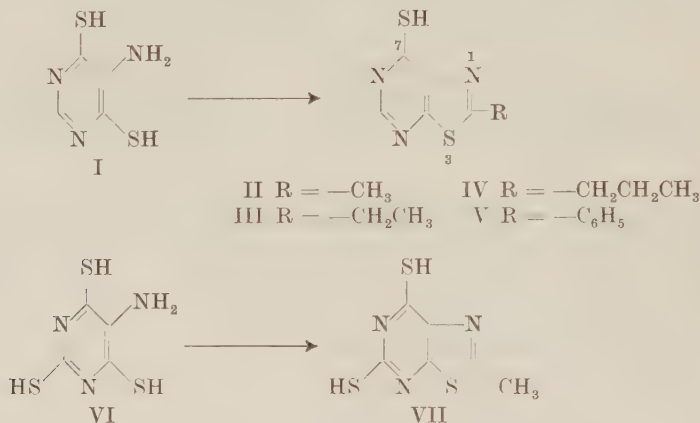
Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Several 7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidines were synthesised from 4,6-dimercapto-5-amino-pyrimidines by reaction with formic acid. The 4,6-dimercapto-pyrimidines were obtained in good yields from the corresponding 4,6-dihydroxypyrimidines by reaction with phosphorus pentasulfide in pyridine.

Über einige Thiazolo[5,4-d]pyrimidine II¹⁾

Im folgenden beschreiben wir Synthese und Eigenschaften einiger in 2-Stellung substituierter Derivate des 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins¹⁾.



Bei der Synthese dieser Verbindungen gingen wir in Analogie zur bereits beschriebenen Darstellung der 2-unsubstituierten Verbindung¹⁾ – vom 4,6-Dimercapto-5-aminopyrimidin (I) aus und behandelten es zunächst mit Fettsäureanhydriden. Mit Acetanhydrid erhielten wir das 2-Methyl-Derivat II, mit Propionsäureanhydrid das 2-Äthyl-Derivat III und mit n-Buttersäureanhydrid das 2-n-Propyl-Derivat IV des 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]-pyrimidins. Einen ähnlichen Ringschluss beschrieben *E. Fischer & L. Ach*²⁾. Sie behandelten 4-Thiouramil mit Acetanhydrid und erhielten das 2-Methyl-5,7-dihydroxy-thiazolo[5,4-d]pyrimidin. Sie mussten das Ammoniumsalz des 4-Thiouramils verwenden, da die freie Verbindung in Acetanhydrid nicht löslich war. Dieser Umweg erübrigte sich in unserem Falle, da sich die Verbindung I in allen verwendeten Säureanhydriden als löslich erwies. Der Ringschluss verlief in allen Fällen glatt. Die gebildeten Thiazolopyrimidine konnten nur durch Umfällen aus alkalischer Lösung gereinigt werden; es wurden dabei Spuren von Fettsäure mitgerissen, die nur sehr mühsam durch mehrmaliges Extrahieren mit Äther entfernt werden konnten.

¹⁾ *H. v. Hahn, B. Prijs & H. Erlenmeyer, Helv.* **39**, 341 (1956).

²⁾ *E. Fischer & L. Ach, Liebigs Ann. Chem.* **288**, 157 (1895).

Für die Darstellung des 2-Phenyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]-pyrimidins (V) setzten wir I in Pyridin als Lösungsmittel mit Benzoylchlorid um. Auch hier ist eine Entfernung der mitgeschleppten Spuren von Benzoessäure notwendig.

Zur Synthese des 2-Methyl-5,7-dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins (VII) gingen wir analog vom 2,4,6-Trithiouramil (VI) aus. Durch Verwendung von Pyridin konnten wir auch hier statt mit dem Ammoniumsalz²⁾ mit dem freien Pyrimidin arbeiten. Die Verbindung VII war schon von *E. A. Falco & G. H. Hitchings*³⁾, ausgehend von Uramil über das 5-Acetamidoderivat durch Einwirkung von Phosphorpentasulfid in Tetralin, gewonnen worden.

Experimenteller Teil.

2-Methyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II). 1 g 4,6-Dimercapto-5-aminopyrimidin (I)¹⁾ wird in 30 cm³ Acetanhydrid unter Rückfluss 4 Std. erhitzt. Das in kaltem Acetanhydrid nur schwer lösliche Pyrimidin I löst sich in der Hitze in wenigen Min. mit hellgelber Farbe. Man engt am Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation ein, lässt abkühlen und saugt ab. Die hellgelbe Mutterlauge wird nochmals auf etwa die Hälfte eingengt. Bei 0° kristallisiert eine weitere Fraktion. Die gelbbraunen Kristalle werden mit Äthanol und Äther gut gewaschen. Rohausbeute 870 mg (75%). Zur weiteren Reinigung wird die Substanz in wenig NaOH gelöst, mit Tierkohle in der Hitze behandelt, und das orangegelbe, stark verdünnte Filtrat mit verd. Schwefelsäure auf pH 3–4 angesäuert, wobei voluminöse, blassgelbe Flocken von feinen Nadeln ausfallen. Man filtriert und wäscht mit Wasser. Nach Wiederholung dieser Behandlung ist die alkalische Lösung nur noch blass gelb. Beim Ansäuern erhält man fast farblose, feine Nadeln, die mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen werden. Die Substanz beginnt sich bei 260° zu zersetzen. Sie ist in Äther, Äthanol und Wasser schwer, in Pyridin leicht löslich; sie löst sich leicht in verdünntem Alkali und in wässrigem Ammoniak und lässt sich mit Säuren wieder fallen.

$C_6H_5N_3S_2$ Ber. C 39,33 H 2,75% Gef. C 39,65 H 2,60%

2-Äthyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III). 1 g I wird in 25 cm³ Propionsäureanhydrid unter Rückfluss 4 Std. gekocht. Das Pyrimidin löst sich erst in der Hitze mit oranger Farbe. Nach Ende der Reaktion ist die Lösung rot. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, wobei sich dunkelbraune Kristalle absetzen, die abgenutscht und mit Äthanol gewaschen werden. Die rotbraune Mutterlauge wird im Vakuum stark eingengt. Bei 0° erfolgt nach Zusatz von etwas Äthanol weitere Kristallisation. Rohausbeute 350 mg. Zur Reinigung wird umgefällt (Methode siehe bei II). Nach Wiederholung dieser Reinigung fällt beim Ansäuern der jetzt gelben Alkalilösung III in feinen, verfilzten, blassgelben Nadeln aus, die mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen werden. Zersetzung von 215° an. Schwer löslich in Äther, Äthanol und Wasser, löslich in Pyridin; aus verdünnter alkalischer oder ammoniakalischer Lösung mit verd. Säuren fällbar.

$C_7H_7N_3S_2$ Ber. C 42,61 H 3,58% Gef. C 43,30 H 3,42%

2-n-Propyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (IV). 1 g I wird mit 20 cm³ n-Buttersäureanhydrid (Sdp. 198°) im Ölbad 4 Std. auf 165–170° erhitzt. Das Pyrimidin löst sich allmählich mit gelber Farbe, gegen Ende der Reaktion ist die Lösung dunkelrot. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, filtriert vom dunkelbraunen Niederschlag ab und engt die Mutterlauge im Vakuum ein. Beim Abkühlen erhält man weiteres Material, zusammen 300 mg. Nach der üblichen Umfällung erhält man IV in hellbraunen Körnern. Um Spuren von n-Buttersäure zu entfernen, wird das trockene Produkt mit 20 cm³ Äther kurz aufgekocht. Nach nochmaligem Umfällen erhält man blassgelbe, kurze

³⁾ *E. A. Falco & G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3203 (1950).

Stäbchen. Zur Analyse wurde in stark verdünntem wässrigem Ammoniak gelöst und heiss mit Eisessig gefällt. Bei 0° kristallisieren farblose Stäbchen, die ab 160° langsam und bei 185—187° rasch ohne Zersetzung schmelzen. Die Verbindung ist schwer löslich in Äther und Äthanol und lässt sich aus viel heissem Wasser kristallisieren. Sie ist leicht löslich in verdünntem Alkali und wässrigem Ammoniak und lässt sich mit Säure wieder fällen.

$C_8H_9N_3S_2$ Ber. C 45,47 H 4,29% Gef. C 46,28 H 4,42%

2-Phenyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (V). 1 g I wird mit 40 cm³ über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin versetzt und 8 cm³ Benzoylchlorid zugetropft. Der noch ungelöste Rest des Pyrimidins löst sich sofort, und die anfangs dunkelrote Lösung wird gelborange. Der sich hierbei langsam absetzende Niederschlag löst sich beim anschliessenden 3stündigen Erhitzen unter Rückfluss wieder auf. Die Lösung wird allmählich dunkelrot. Man giesst die Lösung in 100 cm³ kaltes Wasser und macht mit NaOH alkalisch, wobei sich dunkelbraunes öliges Material abscheidet. Man extrahiert das Gemisch mit Äther; die klare, rote, wässrige Phase wird mit Schwefelsäure stark sauer gemacht, die ausfallende Benzoesäure sofort mit Äther extrahiert und die verbleibende Trübung noch durch Filtrieren entfernt. Aus dem klaren Filtrat kristallisieren bald feine, blassbraune Körner. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser. Zur Reinigung wird zunächst mehrmals mit Äther extrahiert, um Reste von Benzoesäure zu entfernen. Das nach der üblichen Umfällung erhaltene feine, blassgelbe Kristallpulver wird mit Wasser und Äther gewaschen. Es sublimiert langsam oberhalb 190° und schmilzt bei 238—245° ohne Zersetzung. Es ist in Wasser und Äther schwer, in Äthanol und Pyridin gut löslich und lässt sich aus verdünnter alkalischer oder ammoniakalischer Lösung mit Säuren fällen.

$C_{11}H_9N_3S_2$ Ber. C 53,85 H 2,86% Gef. C 54,26 H 2,95%

2-Methyl-5,7-dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (VII). 1 g 2,4,6-Trithiouramil (VI)¹ wird in 30 cm³ über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin gelöst. Zur rotbraunen klaren Lösung werden 20 cm³ Acetanhydrid gegeben, wobei sich die Farbe der Lösung sofort zu Orange aufhellt. Dann wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nun giesst man die dunkelbraune, heisse Lösung in 100 cm³ kalte verd. Schwefelsäure und gibt weitere 10-n. Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion zu, wobei ein flockiger brauner Niederschlag ausfällt. Man lässt 1 Std. bei 0° stehen, filtriert und wäscht gut mit Wasser. Der Niederschlag wird wie üblich umgefällt. Die beim Ansäuern zunächst ausfallende braune, flockige Substanz wird verworfen. Das hellgelbe, saure Filtrat wird am Vakuum bis auf etwa 10 cm³ eingengt. Das Produkt kristallisiert bei 0° in hellbraunen Körnern. Es wird mit Wasser gewaschen und nochmals umgefällt. Nach Einengen der angesäuerten Lösung kristallisieren bei 0° feine, hellbraune Nadeln. Man wäscht mit Wasser, Äthanol und Äther. Reinausbeute 50—100 mg. Zers. oberhalb 230°. Die Verbindung VII ist schwer löslich in Äther, Äthanol und Wasser, leicht löslich in Pyridin; sie ist löslich in wässrigem Ammoniak und verdünntem Alkali und lässt sich mit Säuren wieder fällen.

$C_6H_5N_3S_3$ Ber. C 33,47 H 2,34 S 44,68%
Gef. „ 32,77 „ 3,00 „ 44,02%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Several 2-substituted 7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidines were synthesized from 4,6-dimercapto-5-amino-pyrimidines by reaction with acid anhydrides or acid chlorides.

Curriculum vitae

Ich, *Baron Holger Paul von Hahn*, aus Deutschland, wurde am 2. Juli 1931 als Sohn des am Völkerbund akkreditierten Korrespondenten der „Telegraphenunion“ Baron Wilhelm von Hahn und seiner Gattin Fulvia Constance, geb. Pauer von Budahegy, in Genf geboren.

Ich besuchte die erste Vorschulklasse der Reichsdeutschen Schule zu Budapest, dann zwei Klassen im Landschulheim „La Soleillette“ in Gryon sur Bex (Schweiz) und absolvierte die vierte Vorschulklasse an der Deutschen Oberrealschule in Rom. Anschliessend besuchte ich die zwei ersten Gymnasialklassen derselben Schule. Nach einem einjährigen Unterbruch absolvierte ich dann in der provisorischen Deutschen Oberschule in Dorf Tirol bei Meran (Südtirol) die vierte Gymnasialklasse. Im August 1946 wurde ich interner Schüler des Voralpinen Knabeninstitutes auf dem Rosenberg in St. Gallen, wo ich die letzten drei Gymnasialklassen besuchte und im September 1949 die Eidgenössische Maturitätsprüfung bestand.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. Im Juli 1951 legte ich nach Beendigung des anorganischen Praktikums das Vorexamen in anorganischer Chemie bei Herrn Prof. H. Erlenmeyer ab. Im April 1952 bestand ich bei Herrn Prof. W. Kuhn das Nebenfachexamen in physikalischer Chemie. Während drei Semestern besuchte ich das unter der Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein stehende organisch-chemische Praktikum und bestand im März 1954 das organische Vorexamen. Im Juli 1954 bestand ich das Examen in Mineralogie bei Herrn Prof. E. Wenk, im September 1954 das Vorexamen in Farbenchemie bei Herrn Prof. R. Wizinger, und im Juli 1955 das Examen in Mathematik bei Herrn Prof. A. Speiser.

Die vorliegende Dissertation begann ich im April 1954 unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer und beendete sie im April 1956.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten: M. Brenner, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, C. A. Grob, F. Grün, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Schlittler, E. Sorkin, A. Speiser, Ch. Tamm, E. Wenk, R. Wizinger und H. Zickendraht.

Allen diesen Herren danke ich für ihre Bemühungen.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. H. Erlenmeyer, für sein mir stets entgegengebrachtes Wohlwollen und seine wertvollen Ratschläge aussprechen.

Herrn Dr. B. Prijs danke ich für sein Interesse an meiner Arbeit.

